

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-502712
(P2001-502712A)

(43) 公表日 平成13年2月27日 (2001.2.27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 213/74		C 0 7 D 213/74	
A 6 1 K 31/44		A 6 1 K 31/44	
31/4439		31/4439	
31/4545		31/4545	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-519947
(86) (22) 出願日 平成9年10月29日 (1997.10.29)
(85) 翻訳文提出日 平成11年4月27日 (1999.4.27)
(86) 国際出願番号 P C T / D K 9 7 / 0 0 4 8 8
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 1 8 7 8 6
(87) 国際公開日 平成10年5月7日 (1998.5.7)
(31) 優先権主張番号 1 2 1 6 / 9 6
(32) 優先日 平成8年10月31日 (1996.10.31)
(33) 優先権主張国 デンマーク (D K)

(71) 出願人 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ
ブ
デンマーク国, デーコ—2880 バグスバ
エルト, ノボ アレ
(72) 発明者 アンケルセン, ミハエル
デンマーク国, デーコ—2000 フレデリ
クスベルウ, ダルガス ハベ 34, 1. テ
ーホー.
(72) 発明者 ドルバルト, フロレンジオ ザラゴ—ザ
デンマーク国, デーコ—2730 ヘアレ
ウ, クロッケディベト 3デー
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

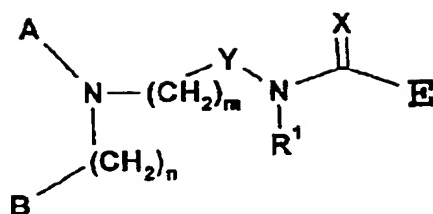
(54) 【発明の名称】 束縛されたソマトスタチン・アゴニスト及びアンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、ヒト・ソマトスタチン・レセプター・サブタ
イプへの結合に関連する医学的失調の治療のための、一
般式 (I) の化合物に関する。

【特許請求の範囲】

1. 以下の一般式 (I) :



式 I

{ 式中、

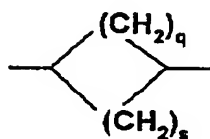
A は、アリールであって、場合により、1 以上のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基又はアリール基で置換されたものであり、

B は、アリールであって、場合により、1 以上のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基又はアリール基で置換されたものであり、

m は、0, 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は、0, 1, 2 又は 3 であり、

Y は、原子価結合又は以下の式：



(式中、q と s は、互いに独立して、0, 1, 2, 3, 4 又は 5 であり、そして q + s は、1, 2, 3, 4 又は 5 である。) をもつ基であり、

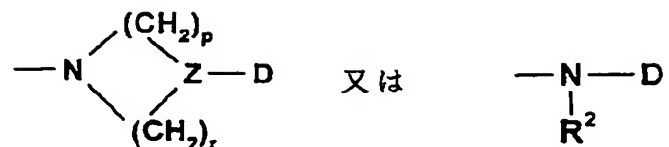
R' は、水素又は C₁₋₆-アルキルであって、場合により、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリールで置換された

ものであり；

X は、= S, = O 又は = NR² (ここで、R² は水素、-C(O)Rh、又は -CN である

。)であり、

Eは、以下の式：



(式中、pは、0、1、2、3又は4であり、rは、1、2、3、4、5又は6であり、Zは、 ---N< 又は ---CH< であり、Dは、アリールであって、場合により、1以上のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基、ピペリジニル基又はアリール基で置換されたものであり； R^2 は、水素又は C_{1-6} -アルキルであって、場合によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリールで置換されたものである。)をもつ基である。但し、 $m=0$ の場合、Yは原子価結合ではない。)により表される化合物、又は医薬として許容されるその塩。

2. 式中、rが1、2、3又は4である、請求項1に記載の化合物。

3. 式中、 R^1 が水素又は C_{1-6} -アルキルである、請求項1又は2に記載の化合物。

4. 式中、 R^2 が水素又は C_{1-6} -アルキルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

5. 式中、Yが原子価結合であり、又は $q+s$ が互いに独立して0、1、2、3又は4であり、かつ、 $q+s$ が3又は4である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

6. 式中、Xが $=\text{S}$ 、 $=\text{NH}$ 又は $=\text{NC(0)Ph}$ である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

7. 式中、Aがフェニル又はピリジニルであって、場合により、1又は2のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基又はアリール基で置換されたものである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

8. 式中、Bがフェニル又はピリジニルであって、場合により1又は2のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基又はアリール基で置換されたものである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

9. 式中、Dがフェニル、ベンゾトリアゾールイル、イミダゾールイル又はピリジニルであって、場合により、1又は2のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基、ピペリジニル基又はアリール基で置換されたものである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

10. 式中、Dが、イミダゾールイル基で置換されたフェニルであり、又はイミダゾールイルであって、場合により、1又は2のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基、ピペリジニル基又はアリール基で置換されたものである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

11. 式中、mが0, 1, 2, 3又は4である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

12. 式中、nが0, 1又は2である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

13. 式中、pが0, 1又は2である、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

14. 1-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)-3-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)チオウレア、

1-(3H-トリアゾ-5-イル)-3-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)チオウレア、

4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボチオ酸(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)アミド、

1-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)プロピル)-3-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)チオウレア、

1 - (2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ)ブチル) - 3 - (3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) チオウレア、

N¹ - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ)プロピル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミジン、

1 - (3 - (((5 - プロモピリジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ)メチル)シクロヘキシル) - 3 - (3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) チオウレア、及び

N¹ - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ)シクロペンチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミジン、

から成る群から選ばれた請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

15. 医薬として許容される担体又は希釈剤と共に、活性成分として、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、又は医薬として許容されるその塩を含む、医薬組成物。

16. 医薬として許容される担体又は希釈剤と共に、活性成分とし

て、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、又は医薬として許容されるその塩を含む、ソマトスタチン・アゴニスト又はアンタゴニストの生物学的効果を仲介するための医薬組成物。

17. 経口、鼻、バツカル、経皮、肺又は非経口投与のための、請求項15又は16に記載の医薬組成物。

18. 約10～約200mgの請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、又は医薬として許容されるその塩を含む、単位投与形態における請求項15～17のいずれか1項に記載の医薬組成物。

19. 有効量の請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、又は医薬として許容されるその塩、又は請求項15～18のいずれか1項に記載の医薬組成物を、その必要な被験体に投与することを含む、ソマトスタチン・アゴニスト又はアンタゴ

ニストの生物学的効果を仲介する方法。

20. 医薬として有効な量の1以上の請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を、哺乳類に投与することにより、哺乳類における予防的又は治療的応答を作り出す方法。

21. 前記有効量の請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩が、約0.0001～約100mg/kg体重/日、好ましくは、約0.001～約50mg/kg体重/日の範囲内にある、請求項19又は20に記載の方法。

22. 気道失調、例えば、喘息の治療のための、止痢薬として、そして胃酸分泌の調節のための、睡眠・覚醒の調節に関連する疾患の治療のための、そしてナルコレプシー及び多動症候群の治療のための、非アニフェタミン様刺激薬として又は鎮静薬としての使用のための、それらの食欲調節特性により摂食障害（例えば、食欲不振症又は過食症）の治療のための、肥満に関連する病気、例えば、糖尿病及び心臓血管疾患の予防のための、てんかんに関連する症状の治

療のための、乗り物酔い及びめまいの治療のための、並びにアルツハイマー病の治療のための薬物の製造のための、請求項10に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

23. ソマトスタチン・アゴニスト又はアンタゴニストの生物学的効果を仲介するための薬物の製造のための、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

24. I型及びII型糖尿病を治療するためのグルカゴン及びインスリン分泌の調節；CFSの治療；さまざまな内分泌及び外分泌腫瘍を治療するための細胞増殖及び成長の阻害；小人症、末端肥大症、その他の成長異常を治療するための成長ホルモン分泌の調節；自己免疫疾患、リウマチ様関節炎、その他の炎症を治療するための免疫応答の調節；中枢神経系に関連する疾患、すなわち、痛み、不安、記憶障害、情動障害、及びアルツハイマー病を治療するための神経活動の調節；うつ血及び下痢を治療するための腸水取り込みの調節；再狭窄及び動脈硬化症を治療するための動脈平滑筋細胞増殖の阻害；喘息及びムコビシドーシスを治療するための気道粘液分泌の阻害；肥満を治療するための脂質代謝の調節及びエネルギー

ー・バランスの調整；潰瘍を治療するための酸分泌の阻害；急性苯臓炎を治療するための苯臓分泌の阻害；哺乳類の網膜及び／又は虹彩－毛様体内での有害な状態に関連した疾患、例えば、高い眼内圧(IOP)及び／又は深い眼感染、例えば、緑内障、間質角膜炎、虹彩炎、網膜炎、白内障及び結膜炎の治療のための医薬の製造のための、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

25. 製薬、治療、及び診断技術の開発のための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

束縛されたソマトスタチン・アゴニスト及びアンタゴニスト

発明の分野

本発明は、ヒト・ソマトスタチン・レセプター・サブタイプ (human somatostatin receptor subtypes) への結合に関係する医学的疾患の治療のための、化合物、当該化合物を含有する医薬組成物、治療方法、及び医薬組成物の製造のための上記化合物の使用に関する。

本発明の背景

ソマトスタチン (ソマトトロピン放出阻害因子 (somatotropin release inhibiting factor) ; SRIF)、下垂体前葉 (anterior pituitary) 細胞からの成長ホルモンの放出を阻害するその能力に基づきヒツジ視床下部から元来単離されたテトラデカペプチド (Brazeau, P. et al., Science 179, 77-79, 1973) は、いくつかの他の組織中にも存在することが示されている (レビューのためには、Reichlin, S., N.Engl.J.Med. 309, 1495-1501, 1983及び同書中、1556-1563を参照のこと)。ソマトスタチンは、神経活動の並びに内分泌及び外分泌のモジュレーターとして広く機能するようである。さまざまなホルモン、例えば、成長ホルモン、プロラクチン、グルカゴン、インスリン、ガストリン及び甲状腺刺激ホルモンの放出に対するこのペプチドの阻害効果も記載されている (レビューのためには、Wass, J.A.H., in Endocrinology, ed. deGrott, L.J., vol1, 152-166, 1989を参照のこと)。ソマトスタチンは、2つの重要な生物学的に活性な産物、すなわち、SRIF-14(SRIF)及びSRIF-

28、そのN-末端において述べたSRIFの同種のもの (congener) をもつ系統発生的分類学的に古いマルチジーン・ファミリーに属すると認められている。

SRIFの調節機能は、特異的な膜レセプターにより仲介される。最近、アゴニストだけが、SRIFの薬理学の研究のために利用されることができる。高アフィニティーの飽和されることができる結合部位は、多くの組織、例えば、下垂体腺、脳及び膵臓において証明されてきた。最近数年間に、5つのソマトスタチン・レセプター遺伝子のクローニングと単離が、さまざまな種 (ヒト、ラット、マウス及

びウシ) について報告されてきた。上記のコードされたタンパク質の構造分析は、ソマトスタチン・レセプター・タンパク質(SST1-SST5)が、7つの推定膜スパンニング領域をもつGプロテイン-結合レセプターのスーパーファミリーに属する(A5サブファミリーと名付けられた)別個のレセプター・サブファミリーを表すことを、現らかにした。

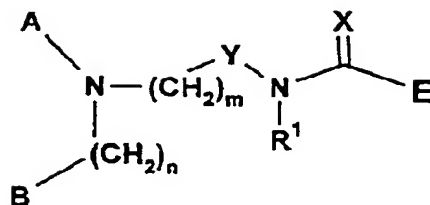
β -グルコース骨格により(Hirschmann, R. et al., J. Am. Chem. Soc. 115, 12550-12568, 1993)又はキシロフラノース骨格により(Papageorgiou, C. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2, 135-140, 1992)小さな環状ペプチドのペプチド骨格を置換する非ペプチドの開発についての最近の研究は、低いソマトスタチンのレセプター・アフィニティを示した。しかしながら、これらの構造は、非選択的であり、 β 2-アドレナリン作動性レセプターとタキキニン(tachykinin)レセプターの両方についてより高いアフィニティを示す。従って、非ペプチド起源の選択的、競合的なソマトスタチン・レセプター・リガンドの首尾よい開発について文献中に報告はなされていない。

H3レセプターは知られており、そして新規薬物の開発のために

最近興味をもたれている(例えば、Stark, H.;Schlicker, E.;Schunack, W. Drug Fut. 1996, 21, 507-520;Leurs, R.;Timmerman, H.;Vollinga, R.C. Progress in Drug Research 1995, 45, 107-165を参照のこと。)。ヒスタミンH3レセプターは、中枢と末梢神経系の両者中、皮膚中、及び臓器、例えば、肺、腸、おそらく、脾臓及び胃腸管中に位置するシナプス前自己受容体(presynaptic autoreceptor)である。アゴニストによるこのH3レセプターの刺激は、ヒスタミン(自己レセプター)の、そしてまた他の神経伝達物質(ヘテロレセプター)、例えば、セロトニン及びアセチルコリンの生合成及び放出の阻害を導く。

本発明の要約

従って、本発明は、以下の一般式(I)：



式 I

(式中、

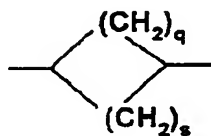
A は、アリールであって、場合により、1 以上のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基又はアリール基で置換されたものであり、

B は、アリールであって、場合により、1 以上のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基又はアリール基で置換されたものであり、

m は、0, 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は、0, 1, 2 又は 3 であり、

Y は、原子価結合又は以下の式：

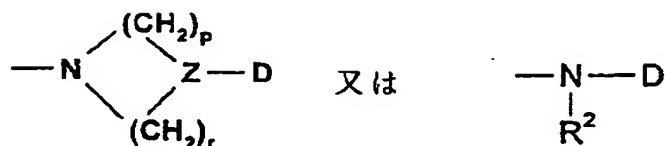


(式中、q と s は、互いに独立して、0, 1, 2, 3, 4 又は 5 であり、そして q + s は、1, 2, 3, 4 又は 5 である。) をもつ基であり、

R¹ は、水素又は C₁₋₆-アルキルであって、場合により、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリールで置換されたものであり；

X は、= S, = O 又は = NR² (ここで、R² は水素、-C(=O)Rh、又は -CN である。) であり、

E は、以下の式：



(式中、pは、0、1、2、3又は4であり、rは、1、2、3、4、5又は6であり、Zは、 ---N< 又は ---CH< であり、Dは、アリールであって、場合により、1以上のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基、ピペリジニル基又はアリール基で置換されたものであり； R^2 は、水素又は C_{1-6} -アルキルであって、場合によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリールにより置換されたものである。)をもつ基である。但し、 $m=0$ の場合、Yは原子価結合ではない。)により表される化合物、及び医薬として許容されるその塩に関する。

式(1)の化合物は、分割された、純粋な又は部分的に精製された光学異性体又はそのラセミ混合物の形態における、その光学異性体のいずれかを包含する。

本発明の詳細な説明

上記構造式中及び本明細書を通じて、以下の用語は、次の意味をもつ：

先に特定した C_{1-6} -アルキル基は、直鎖状又は分枝状又は環状配置における所定の長さのアルキル基を含むことを意図される。直鎖状アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシルである。分枝アルキルの例は、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、及びイソヘキシルである。環状アルキルの例は、 C_{3-6} -シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルである。

アルコキシ基、好ましくは先に特定した C_{1-6} -アルコキシ基は、直鎖状又は分枝状又は環状配置における所定の長さのアルコキシ基を含むことを意図される。直鎖状アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシである。分枝アルコキシの例は、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ、及びイソヘキソキシである。環状アルコキシの例は、 C_{3-6} -シクロアルコキシ、例えば、シクロプロピルオキ

シ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシである。

本文脈中、用語“アリール”は、芳香族環、例えば、カルボン酸及び複素環式芳香環であって、フェニル、ナフチル、チエニル、フリール、フラニル、ピリジニル、ピリジル、1-H-テトラゾール

-5-イル、チアゾールイル、イミダゾールイル、イソキノーリニル、インドールイル、イソインドールイル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、チアジアゾールイル、ピラゾールイル、オキサジアゾール、オキサゾールイル、イソキサゾールイル、チオフェニル、キノリニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾールイル、テトラゾールイル、イソインダゾールイル、ベンゾトリアゾールイル又はイソチアゾールイルであって場合により1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボン酸、カルボン酸アミド、ニトリル、アルデヒド、ニトロ、トリハロゲノメチル、 C_{1-6} -アルキルケトン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールで置換されたものから成る群から選ばれたものを含むことを意図される。

用語“ C_{1-6} -アルキルケトン”は、ケトン基に結合された上記 C_{1-6} -アルキル基を含むことを意図される。

用語“ハロゲン”は、Cl, F, Br、及びIを含むことを意図される。

用語“処置”は、疾患をもつ患者、例えば哺乳類、例えばヒトの治療、並びにその疾患を抑制又はコントロールするためのその患者の予防的処置を含むことを意図される。

上記式(I)の化合物の好ましい態様においては、 R^1 と R^2 は互いに独立して水素又は C_{1-6} -アルキル、例えば、水素である。

上記式(I)の化合物の他の好ましい態様においては、 $(CH_2)_r$ は、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、及びヘキシレン、例えば、メチレン、エチレン又はプロピレン、例えば、エチレンである。

上記式(I)の化合物のさらに好ましい態様においては、Yは原子価結合であ

り、又は q と s は互いに独立して、0, 1, 2, 3 又

は 4 であり、そして $q + s$ は 3 又は 4 である。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 X は、 $=S$, $=NH$ 又は $=NC(O)Ph$ である。特別な態様においては、 X は $=S$ である。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 A はフェニル又はピリジニルであって、場合により 1 又は 2 のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基又はアリール基で置換されたもの、例えば、場合により 1 のハロゲン、例えば臭素で置換されたピリジニルである。

上記式 (I) のさらに好ましい態様においては、 B は、フェニル又はピリジニルであって、場合により 1 又は 2 のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基又はアリール基で置換されたもの、例えば、場合により 1 又は 2 のハロゲン、例えば、塩素及び/又は臭素で置換されたフェニルである。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 D は、フェニル、ベンゾトリアゾール、イミダゾールイル又はピリジニルであって、場合により、1 又は 2 のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基、ピペリジル基又はアリール基であって場合により 1 のピペリジル又はイミダゾールイルで置換されたアリール基で置換されたものである。特別な態様においては、 D は、イミダゾールイルで置換されたフェニルであり、又は場合により 1 又は 2 のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基、ピペリジニル基又はアリール基で置換されたイミダゾールイルである。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 m は、0, 1, 2, 3 又は 4、例えば、2, 3 又は 4 である。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 n は、0, 1、又は 2、例えば、1 である。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 p は 0 , 1 又は 2 、例えば、0 又は 2 である。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 r は、1 , 2 又は 3 、例えば、2 である。

上記式 (I) の化合物のさらに好ましい態様においては、 $q + s$ は、2 , 3 又は 4 、例えば、3 又は 4 である。

複素アリール又はアリールが置換される場合、置換基は、いずれかの可能な環位置にあることができ、これは、当業者により過度の実験を伴わずに認められる。

より広い側面においては、本発明は、SST1, SST2, SST3, SST4、及びSST5から選ばれたソマトスタチン・レセプター・タンパク質に対するアフィニティーをもつ、式 (I) の化合物を含む、非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドに関する。

上記非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドの 1 態様においては、上記リガンドは、SST1, SST2, SST3, SST4、及びSST5から選ばれたソマトスタチン・レセプター・タンパク質の中の 1 又は 2 に対する選択的アフィニティーをもつ。

上記非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドのさらなる態様においては、上記リガンドは、SST1に対する選択的アフィニティーをもつ。

上記非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドのさらなる態様においては、上記リガンドは、SST2に対する選択的アフィニティーをもつ。

上記非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドのさらなる態様においては、上記リガンドは、SST3に対する選択的ア

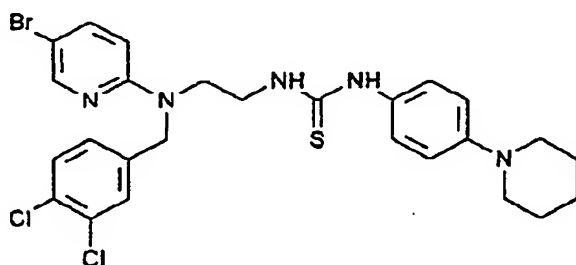
フィニティーをもつ。

上記非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドのさらなる態様においては、上記リガンドは、SST4に対する選択的アフィニティーをもつ。

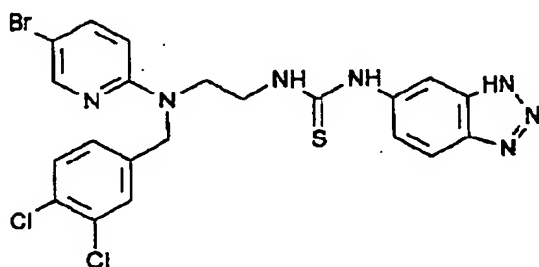
上記非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドのさらなる態様においては、上記リガンドは、SST5に対する選択的アフィニティーをもつ。

上記非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドのさらなる態様においては、上記リガンドは、SST1及びSST2、SST2及びSST3、SST3及びSST4、SST4及びSST5、SST1及びSST3、SST2及びSST4、又はSST3及びSST5に対する選択的アフィニティーをもつ。

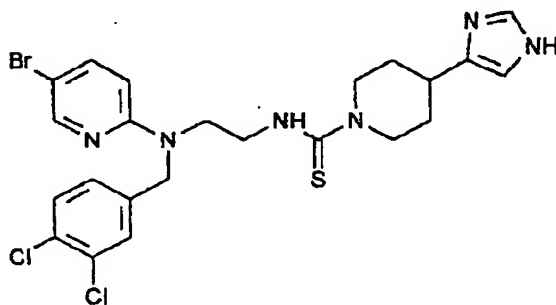
本発明の好ましい化合物は、1-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)-3-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)チオウレア



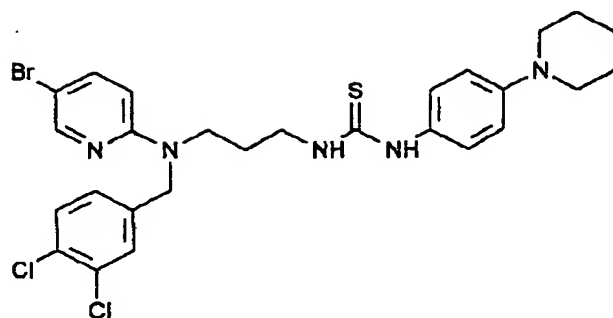
1-(3H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)チオウレア



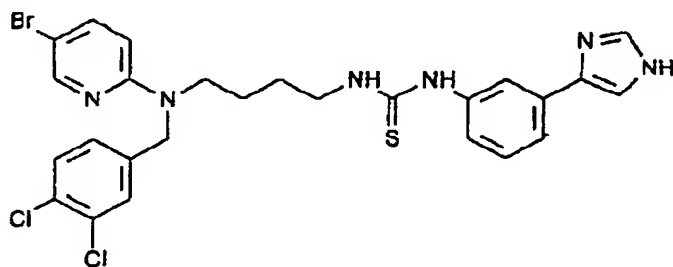
4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボチオ酸(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)アミド



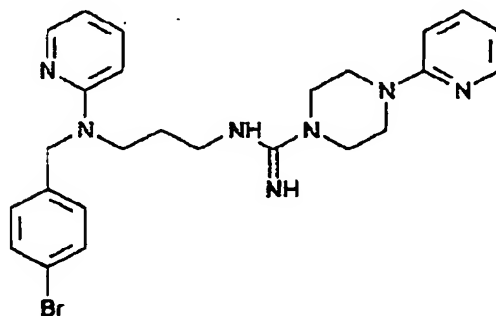
1 - (2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - ピペリジン - 1 - イルフェニル) チオウレア



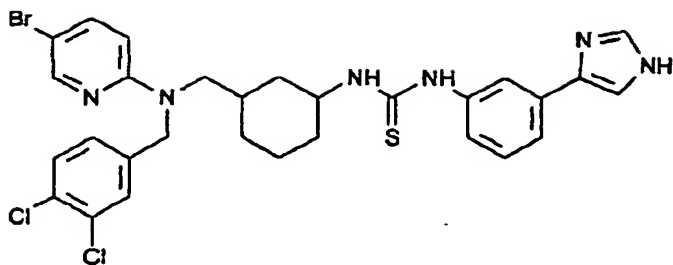
1 - (2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) チオウレア



N' - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミジン

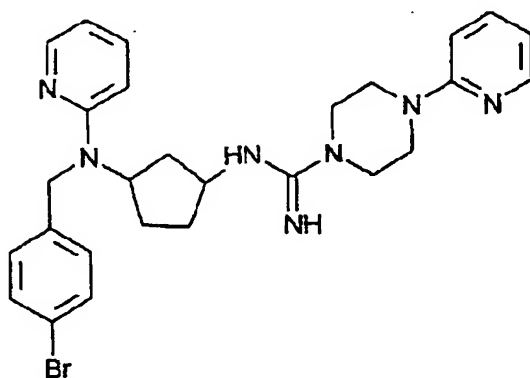


1 - (3 - (((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) メチル) シクロヘキシル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) チオウレア



N' - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) シクロペンチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル)

ピペラジン - 1 - カルボキサミジン



である。

本発明の化合物は、ソマトスタチン・アゴニスト又はアンタゴニストの生物学的効果を仲介するために使用されることができる。式 (I) の化合物は改善された生物学的利用能を示すと信じられる。なぜなら、それらは、タンパク質分解酵素による解裂を受け易いアミド結合を全く含まない。知られたソマトスタチン・アゴニスト及びアンタゴニストと比較した本発明の化合物の減少されたサイズと組合されたタンパク質分解性の分解に対する高められた耐性は、有益な特性、例えば、増加した経口吸収、増加した生物学的半減期、免疫原性の欠如、及び従来の文献中に示唆された化合物のものに比較して血液-脳関門を横切る能力を有すると期待される。

式 (I) の化合物は、医薬、治療、及び診断技術の開発のために有用であると信じられている。従って、本発明は、1 以上の本発明の化合物の医薬有効量を哺乳類に投与することにより予防又は治療応答を生じさせる方法をも提供する。好

ましい態様に従えば、本発明は、1以上の本発明の化合物の有効量を投与することにより哺乳類ソマトスタチン・レセプターの活性を調節することにより上記応答を生じさせる方法を提供する。

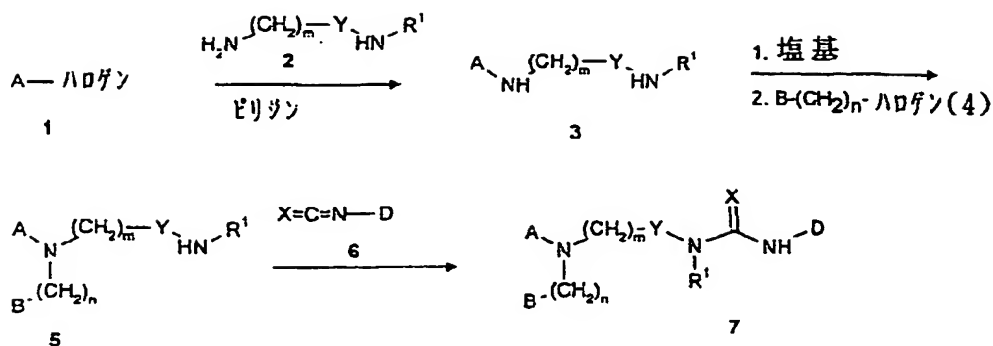
本発明の他の側面においては、式中、Dがイミダゾールイルで置換されたフェニルであり、又は場合により1以上のハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基、ピペリジニル基又はアリール基で置換されたイミダゾールイルである式(I)の化合物が、H3レセプターと相互作用し、そしてそれ故、気道失調、例えば、喘息の治療のために、止痢薬として、そして胃酸分泌の調節のために使用されることができる。本発明の化合物は、睡眠・覚醒の調節に関連する疾患の治療のために、そしてナルコレプシー(narcolepsy)及び多動症候群(attention deficit disorders)の治療のために使用されることができる。その上、上記の新規化合物は、非アニフェタミン様刺激薬として又は鎮静薬として使用されることができる。さらに、本発明の化合物は、それらの食欲調節特性により摂食障害(例えば、食欲不振症(anorexia)又は過食症(bulimia))の治療のために使用されることができる。従って、これらの化合物は、肥満に関連する病気、例えば、糖尿病及び心臓血管疾患の予防のために有用であることができる。本化合物はてんかん(epilepsy)に関連する症状の治療のためにも有用であることができるであろう。さらに、これらの化合物は、乗り物酔い(motion sickness)及びめまい(vertigo)の治療のために使用されることができる。本発明の化合物は痴呆及びアルツハイマー病の治療のために使用されることができる。

本発明の化合物は、1以上の不斉中心をもつことができ、そして分割され、純粋又は部分的に精製された立体異性体又はそのラセミ混合物の形態における立体異性体も、本発明の範囲内に包含されることを意図される。

一般的方法

一般的方法A

反応スキームI:

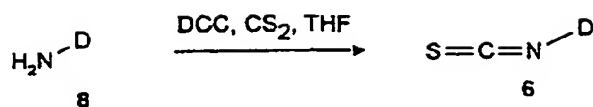


式(1)の化合物は、適当な時間にわたり還流において適当な溶媒、例えばピリジン中、そして窒素下、ジアミノアルキル(2)と反応することができるアリアルハロゲンイド(1)から出発して反応スキーム(1)中に示すように調製されることができる。過剰のジアミノアルキルと溶媒が真空中で除去されることができ、そして非極性溶媒、例えば、テトラヒドロフランが、そのジアミノアルキル塩を沈殿させるために添加されることができる。中間体(3)は、本分野において知られた方法により蒸留又はクロマトグラフィーにより得られることができる。

中間体(3)は、本分野において知られた条件下、塩基、例えば、ナトリウム・ヒドリドによる処理後、アリアルアルキルハロゲンイド(4)でアルキル化されて、1,1-ジ置換第1又は第2アミン(5)を得ることができる。次にテトラヒドロフラン又はエタノールのような溶媒中、5は、スキーム(2)に示すように又は当業者に知られた方法により調製された、イソチオシアネート(又はイソシアネート)(6)と反応され、一夜攪拌され、そして真空中で濃縮されて粗生成物(7)を得る。このイソチオシアネート(又はイソシアネート)は、本分野において記載された方法(例えば、T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd. edition,

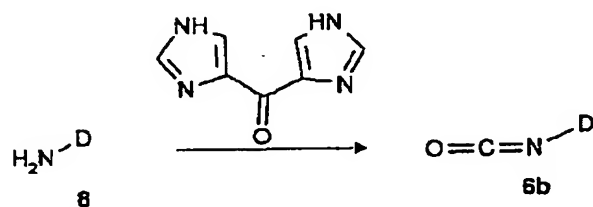
John Wiley and Sons, New York, 1991)に従って、保護され、そして脱保護されることができる。この粗生成物(7)は、クロマトグラフィーのような当業者に知られた方法により精製されて、一般式(1)の化合物である最終生成物(7)を得ることができる。

反応スキーム II :



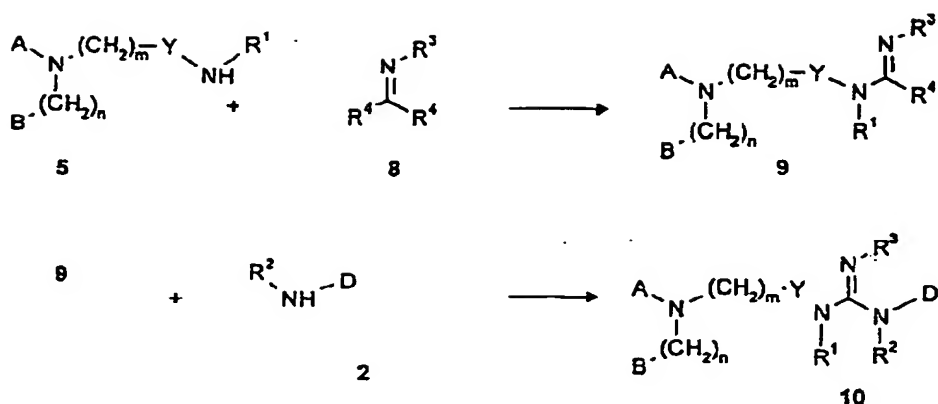
スキーム (I) に記載されたようなイソチオシアネート (6) は、冷却条件下、試薬、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド又は文献中に知られた他のカップリング試薬の存在下、テトラヒドロフラン及び2 硫化炭素のような溶媒中、適当に保護された第 1 アミン (8) から、調製されることができる。上記混合物は一夜攪拌され、そして上記溶媒は除去され、そしてその残渣は、エーテルと共に粉碎されて、ジシクロヘキシルチオウレアが除去される。残った生成物を、当業者に知られた技術を使用して、真空中で蒸留するか又はクロマトグラフィーにかけて、イソチオシアネート (6) を得ることができる。

対応のイソシアネート (6 b) は、当業者に知られた手順に従って、適当な溶媒中の、保護された第 1 アミン (8) 及びカルボニルジイミダゾールから調製されることができる。



一般的方法 B

反応スキーム III



式（I）の化合物を、反応スキーム（I）に記載したように調製された適当なアミン（5）、及び式中、 R^3 がベンゾイル（ $-\text{COPh}$ ）又はニトリル（ $-\text{CN}$ ）であり、そして R^4 がチオメトキシ（ $-\text{SCH}_3$ ）、フェノキシ（ $-\text{OPh}$ ）又はクロリド（ $-\text{Cl}$ ）であることができる活性化イミン（8）から出発して、適当な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン中、適当な温度で、適当な時間にわたり、反応スキーム（III）に示すように調製して、中間体（9）を得ることができる。この中間体（9）は、適当な溶媒、例えば、ピリジン中、触媒、例えば、銀塩（例えば、 AgNO_3 ）を用いて又は用いずに、適当な温度において適当な時間にわたりアミン（2）とさらに反応されて、一般式（I）の化合物である生成物（10）を形成することができる。

化合物（10）（式中、 R^3 が活性化基、例えば、ベンゾイル又はニトリルである）が適当な時間にわたり適当な温度において1.5M水性塩化水素で処理されるとき、一般式（I）の化合物である化合物10（式中、 R^3 は水素である）が形成されることができる。

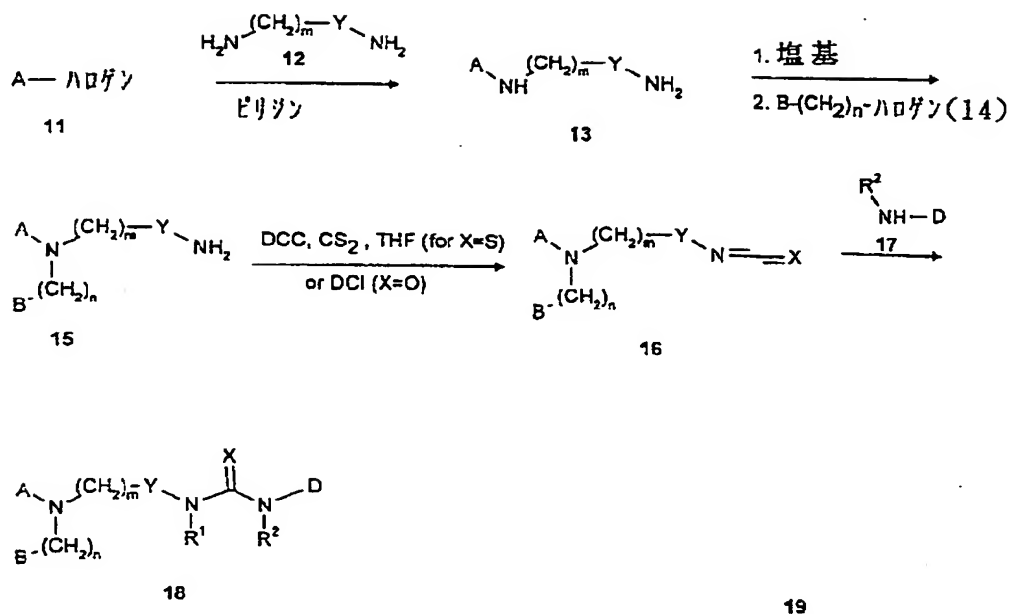
反応スキーム（III）における中間体は、本分野において記載された方法（例えば、T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Syn*

thesis, 2nd. edition, John Wiley and Sons, New York, 1991)に従って、保護され、そして脱保護されることができる。

このようにして得られたグアニジン誘導体及びそれらの塩は、当業者に知られた方法により単離され、そして精製されることができる。

一般的方法 C

反応スキーム IV :



式 (I) の化合物は、適当な時間にわたり、適当な溶媒、例えばピリジン中、そして窒素下、ジアミノアルキル (12) と反応されることが出来るアリアルハロゲンイド (11) から出発して反応スキーム (I) に示されるように調製されることが出来る。過剰のジアミノアルキル及び溶媒が真空中で除去されることができ、そして非極性溶媒、例えば、テトラヒドロフランが、そのジアミノアルキル塩を沈殿させるために、添加されることが出来る。中間体 (13) は、本分野において知られた方法により、蒸留又はクロマトグラフィーに

より得られることができる。

中間体 (13) は、本分野において知られた条件下、塩基、例えば、ナトリウム・ヒドريدによる処理後、アリアルアルキルハロゲンイド (14) でアルキル化されて、1, 1-ジ置換第 1 アミン (15) を得ることが出来る。

イソチオシアネート (X = S) 又はイソシアネート (X = O) は、スキーム (II) に記載されたような方法により又は当業者に知られた方法により得られることができる。

次に、テトラヒドロフラン又はエタノールのような溶媒中、16は、アミン(17)と反応され、一夜撹拌され、そして真空中で濃縮されて、そのチオウレア又はウレアが得られる。このチオウレア又はウレアは、本分野において記載された方法(例えば、T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York, 1991)に従って、保護され、そして脱保護されることができる。粗生成物(18)は、クロマトグラフィーのような当業者に知られた方法により精製され、一般式(1)の化合物である最終生成物が得られる。

薬理学

本発明の化合物は、それらが、真核細胞系内で永久的に発現されるソマトスタチン・レセプター・サブタイプにより、選択的に、かつ、有効に、結合される程度にあることが好ましい。化合物がレセプターにより結合されるところの程度は、その結合アフィニティーとして知られることが認められるであろう。化合物のアフィニティーは、一般に、その化合物が、レセプターに既に結合している他の化合物の50%を置換するところの阻害濃度(IC_{50})として、表されることができる。ソマトスタチン・レセプターについてのリガンドー結合性研究の場合には、置換される化合物は、そのレセプターに

において、放射性アゴニスト、例えば、 ^{125}I -Tyr 11 -SRIF-14である。本発明に従えば、化合物が少なくとも1の哺乳類において臨床的に有効な IC_{50} を有することが好ましい；すなわち、それは、その哺乳類において許容されない副作用の最小のものを引き起こしながら、ソマトスタチン・レセプターへの放射標識されたアゴニストの結合を阻害するために十分に低い IC_{50} を有さなければならない。認められるであろうが、臨床的に有効な濃度は、多くの要因、例えば、薬理動態特性、及び試験下の化合物の安定性に依存して変化し、そしてそれ故、各化合物及び各要因について経験的に決められなければならない。一般に、本発明の化合物の効力は、可能な限り大きくあること、好ましくは、生来のソマトスタチンよりも大きい又はそれに等しいことが望ましい。ソマトスタチン・レセプターにおいて放射標識されたアゴニストを置換する化合物は、2つのクラスの中の1、アゴニ

スト又はアンタゴニストに属することができるであろう。簡単なリガンドー結合性試験は、これらの2つのクラスの間を区別しないであろう。5つのソマトスタチン・レセプター・サブタイプの全てが、Gプロテイン・サブユニットGiを介してアデニルイル・シクラーゼの活性を阻害することが示されている (Patel, Y.C. et al. Biochem.Biophys.Res.Comm., 198:605-612, 1994)。フォルスコリンによるアデニルイル・シクラーゼ (アデニル酸シクラーゼ) の直接的活性化により、ソマトスタチン・アゴニストの阻害作用が使用されることができよう。サイクリックAMP蓄積に対するSRIFの阻害作用を特異的に逆行させる化合物は、ソマトスタチン・レセプター・アンタゴニストといわれるであろう。

当業者は、多種多様な予防的、診断的、及び治療的処置が、ソマトスタチン・レセプターにおけるアゴニズム又はアンタゴニズムに因り、本発明の化合物及び組成物から調製されることができるとい

うことを認めるであろう。例えば、有効量の化合物を投与することにより、予防的又は治療的応答が、ヒト又はいくつかの他のタイプの哺乳類において作り出されることができる。好ましい応答は、I型及びII型糖尿病を治療するためのグルカゴン及びインスリン分泌の調節；さまざまな内分泌及び外分泌腫瘍を治療するための細胞増殖及び成長の阻害；小人症、末端肥大症、その他の成長異常を治療するための成長ホルモン分泌の調節；自己免疫疾患、リウマチ様関節炎、その他の炎症を治療するための免疫応答の調節；中枢神経系に関連する疾患、すなわち、痛み、不安、記憶障害、情動障害、及びアルツハイマー病を治療するための神経活動の調節；うつ血及び下痢を治療するための腸水取り込みの調節；再狭窄及び動脈硬化症を治療するための動脈平滑筋細胞増殖の阻害；喘息及びムコビシドーシスを治療するための気道粘液分泌の阻害；肥満を治療するための脂質代謝の調節及びエネルギー・バランスの調整；潰瘍を治療するための酸分泌の阻害；急性萃臓炎を治療するための萃臓分泌の阻害；及び慢性疲労症候群(CFS)の治療である。予防的又は治療的応答を作り出すことは、望ましい応答の開始又は強化、並びに望ましくない応答の休止又は抑制を含むと理解されるであろう。特に、本発明の化合物、又はその医薬として許容される塩が、SSTR4と命名されたソマト

スタチン・レセプター・タンパク質に対する高い、そして／又は選択的なアフィニティーをもつとき、このような化合物は、哺乳類の網膜及び／又は虹彩－毛様体内での有害な状態に関連した疾患の治療のために有用であることができる。このような状態は、高い眼内圧(10P)及び／又は深い眼感染である。治療されることができる疾患は、例えば、緑内障、間質角膜炎、虹彩炎、網膜炎、白内障及び結膜炎である。

理解されることができるよう、本発明は、ソマトスタチン・レ

セプターに有効に、かつ、選択的に結合されるさまざまな化合物を提供する。本化合物は、さまざまな無機及び有機酸と医薬として許容される塩を形成することができ、そしてこれらの塩も、本発明の範囲内にある。このような塩の例は、酸付加塩であり、アセテート、アジペート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ブチレート、シトレート、カンフォレート、カンフォールスルフェート、エタンスルホネート、フマレート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニトレート、オキサレート、パモエート、ペルスルフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、スクシネート、スルフェート、タートレート、トシレート、及びウンデカノエートを含む。これらの塩は、真空中で又は凍結乾燥によりその後除去される、その塩がその中で不溶性である溶媒又は媒質、又は水の如き溶媒中で、1当量以上の適当な酸と、本生成物の遊離の塩基形態とを反応させるような、慣用手段により形成されることができる。これらの塩は、好適なイオン交換樹脂上で、存在する塩のアニオンを他のアニオンと交換することにより形成されることもできる。

他の側面においては、本発明は、医薬として許容される担体又は希釈剤と共に、活性成分として、一般式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩を含む医薬組成物に関する。

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985中に記載されたような慣用技術により調製されることができ

る。上記組成物は、慣用の形態、例えば、カプセル、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液又は表在局所的適用において現れることができる。

使用される医薬担体又は希釈剤は、慣用の固体又は液体担体であることができる。固体担体の例は、ラクトース、白土 (terra alba)、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はセルロースの低級アルキル・エーテルである。液体担体の例は、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン又は水である。

同様に、上記担体又は希釈剤は、本分野において知られたいずれかの持続性放出材料、例えば、グリセリル・モノステアレート又はグリセリル・ジステアレートを単独で又はワックスと混合されて、含むことができる。

固体担体が経口投与のために使用される場合、その調製物は、錠剤化され、粉末又はペレット形態で硬質ゼラチン・カプセル内に入れられることができ、又はトローチ又は菱形剤 (lozenge) の形態にあることができる。固体担体の量は、広く変化するであろうが、通常、約 25mg～約 1g であろう。液体担体を使用される場合、その調製物は、シロップ、エマルジョン、軟質ゼラチン・カプセル又は無菌注射用液、例えば、水性又は非水性液体懸濁液又は溶液の形態にあることができる。

慣用の錠剤化技術により調製されることができる典型的な錠剤は、以下のものを含むことができる：

コア：

(遊離化合物又はその塩としての) 活性化合物	100mg
コロイド状 2 酸化珪素 (Aerosil(商標))	1.5mg
セルロース微晶 (Avicel (商標))	70mg
修飾セルロース・ガム (Ac-Di-Sol)	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	

コーティング：

HPMC

約 9mg

*Mywacett 9-40 T

約 0.9mg

* フィルム・コーティングのために可塑剤として使用されたアシル
化モノグリセリド

鼻投与のためには、その調製物は、エアロゾル適用のために、液体担体、特に水性担体中に溶解され又は懸濁された式 (I) の化合物を含むことができる。この担体は、添加物、例えば、可溶化剤、例えば、プロピレン・グリコール、界面活性剤、吸収エンハンサー、例えば、レシチン（ホスファチジルコリン）又はシクロデキストリン、又は保存料、例えば、パラベンを含むことができる。

一般に、本発明の化合物は、単位投与量当り、医薬として許容される担体と共に50～200mgの活性成分を含む単位投薬形態中に小分けされる。

本発明に係る化合物の投与量は、医薬として、患者（patients）、例えば、ヒトに投与されるとき、好適には、1～500mg/日、例えば約100mg/投薬である。

一般式 (I) の化合物がヒト・ソマトスタチン・レセプターに結合する能力を有することが証明されている。上記化合物は、それ故、高いソマトスタチン・レセプター・アフィニティーを要求する症状の治療において使用されることができる。

従って、特別の側面においては、本発明は、ソマトスタチン・レセプターに結合するための医薬組成物であって、医薬として許容される担体又は希釈剤と共に、活性成分として、一般式 (I) の化合物又はその医薬として許容される塩を含むものに関する。

さらなる側面においては、本発明は、ソマトスタチン・レセプターへの結合方法であって、有効量の一般式 (I) の化合物又は医薬

として許容されるその塩を、その必要な被験体に投与することを含む方法に関する。

さらなる側面においては、本発明は、ソマトスタチン・レセプターへの結合のための薬物の製造のための、一般式 (I) の化合物又は医薬として許容されるそ

の塩の使用に関する。

当業者は、多種多様な予防的、診断的、及び治療的処置が、大部分、天然のSRIF又はSRIF-28による上記部分の競合、すなわち、アゴニズム又はアンタゴニズムに因り、本発明の合成化合物及び組成物から調製されることができるということを理解するであろう。例えば、有効量の本発明の化合物を投与することにより、予防的又は治療的応答がヒト又はいくつかの他のタイプの哺乳類において製造されることができる。好ましい応答は、少なくとも1のソマトスタチン・レセプター・サブタイプ(すなわち、SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4及びSSTR5)の活性を調節、すなわち、増加、減少、又はその他修飾させることにより製造される。予防的又は治療的応答を作り出すことは、望ましい応答の開始又は強化、並びに望ましくない応答の休止又は抑制を含むことが理解されるであろう。

式(I)の化合物は、医薬として許容される酸付加塩の形態において、適切には、アルカリ金属又はアルカリ土類金属又は低級アルキルアンモニウム塩として投与されることができる。このような塩形態は、遊離塩基形態とほぼ同じ活性オーダーを示すと信じられている。

場合により、本発明の医薬組成物は、異なる活性を示す1以上の化合物、例えば、抗生物質又は他の薬理学的に活性な材料と併合された式(I)の化合物を含むことができる。

投与経路は、適当な又は所望の作用部位に上記活性化合物を有効に輸送するいずれかの経路、例えば、経口、鼻、バツカル、肺、経

皮又は非経口であることができるが、経口経路が好ましい。

実施例：

式(I)の化合物及びそれらを含む調製物の製法を、以下の実施例中にさらに説明するが、これらを、限定として解釈してはならない。

上記化合物の構造は、元素分析(MA)、核磁気共鳴(NMR)又はマス・スペクトロメトリー(MS)のいずれかにより確認される。NMRシフト(δ)は、百分率(ppm)で与えられ、そして選ばれたピークだけが与えられる。m.p.は融点であり、そして $^{\circ}\text{C}$ で与えられ、そして補正されない。カラム・クロマトグラフィーを、Merc

kシリカ・ゲル60 (Art 9385) についてのW.C. Still et al., J. Org Chem. 1978, 43, 2923-2925により記載された技術を使用して、行った。出発材料として使用された化合物は、知られた化合物か又はそれ自体知られた方法により容易に調製されることができる化合物である。

略号：

TLC：薄層クロマトグラフィー

DMSO：ジメチルスルホキシド

min：分

h：時間

HPLC-分析：

方法A.

RP-HPLC分析を、254nmにおけるUV検出及びLichrosorp RP-185mmカラムを使用して行い、これを1ml/分で溶出させた。このカラムを、0.1M硫酸アンモニウムから成るバッファー中20%アセトニトリルで平衡にし、これを、4M硫酸によりpH2.5に調製し、そして30分間同一バッファー中20%～80%アセトニトリルのグラジエントにより溶出させた。次にこのグラジエントを5分間100%アセ

トニトリルまで延長し、その後、6分間100%アセトニトリルでイソクラテイツク(isocratic)溶離を行った。

生物学的アッセイ

SST1, SST2, SST3, SST4、及びSST5から選ばれたソマトスタチン・レセプター・タンパク質に対する(式(I)によりカバーされる化合物を含む)本発明に従う非ペプチド起源のソマトスタチン・レセプター・リガンドのアフィニティーを、以下に記載するアッセイを使用して検出することができる。当業者は、1以上のSSTレセプター・サブタイプ1～5へのアフィニティーをもつ特異的リガンドについてスクリーンするために、どのような調整/修飾が行われるかを知るであろう。その上、本リガンドを発現するために大きな化合物ライブラリーをスクリーンするために、当業者に知られた慣用の技術(例えば、AmershamTM SPA技術を参照のこと)を、上記アッセイを修正するために使用することができる。本リガ

ンドを製造するための1の方法は、当業者に周知の慣用技術を使用して非ペプチド起源の化合物ライブラリーを提供し（例えば、Combinatorial chemistry in the discovery and development of drugs. Doyle, P.M., Journal Of Chemical Technology And Biotechnology (1995) Vol.64, 317-24を参照のこと）、そして場合により修正された以下に記載のアッセイを使用してこのようなリガンドについてスクリーンし、それにより本発明に従うソマトスタチン・レセプター・リガンドを提供することである。

SSTレセプター・サブタイプを発現する細胞系：

BHK細胞(tk-ts 13, ATCC CRL#1632)及びHEK 293細胞(ATCC CRL#1573)を、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、10%子ウシ胎児血清、及び1% Glutamax™を含有するDulbeccos Modified Eagle Medium(DMEM)中、組織培養皿内で20~40%集密まで増殖さ

せた。トランスフェクション前、これらの細胞を、カルシウム不含PBSで2回洗浄し、その後、20mlの無血清DMEMをこれらの細胞に添加した。

トランスフェクションを先に記載したように行った（製品説明：Lipofectamin, Gibco BRL cat.no.18324~012）。簡単に言えば、哺乳類発現ベクターpcDNA3 (Invitrogen) 内に挿入されたSSTレセプター・サブタイプをコードするcDNA 10 µgを、300 µlの滅菌水中で希釈した。30 µgのLipofectaminを300 µlの滅菌水中で希釈した。このcDNAとLipofectamin溶液を、混合し、そして15分間室温で放置した。Lipofectamin/cDNAを、上記プレートを緩やかに回旋させながら細胞(SST₂。についてはHEK 293、その他のレセプター・サブタイプについてはBHK)に滴下した。次にこれらの細胞を16~24時間インキュベートし、その後、その培地を、1mg/ml Geneticin (G-418スルフェート)を含有する標準培地で置き替えた。12週後に出現する耐性コロニーを単離し、そしてさらなる特徴付けのために増殖させた。

結合アッセイ：

個々のSSTレセプター・サブタイプを発現する細胞を、バッファー（50mM Tris-HCl(pH7.4)、1mM EGTA、5 mM MgCl₂）中に再懸濁させ、そして均質化した。膜

を、ホモジェナイゼーション及び遠心分離によりバッファー中で2回洗浄した。最終膜ペレットを、バッファー中125 μ g/mlのタンパク質濃度で再懸濁させた。75pM¹²⁵I-Tyr¹¹-SRIF (Amersham, 1M-161) を使用した結合アッセイを、250 μ lの容量においてminisorbポリプロピレン管内で2連で行った。上記アッセイ物を、レセプター・サブタイプに依存して、30～90分間30～37℃でインキュベートした。結合を、0.5%ポリエチレンイミン及び0.1% BSA中で4時間事前に浸漬されたWhatman GF/

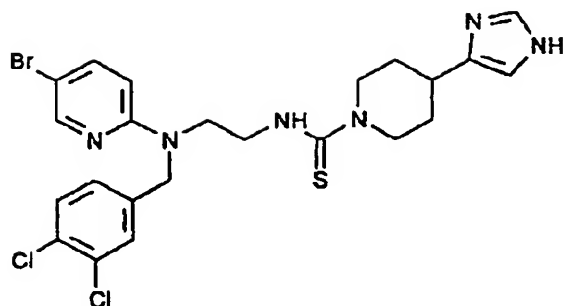
Bガラス繊維フィルターを通しての濾過により終結させた。フィルターを、5 mlの氷冷0.9%生理食塩水で3回洗浄し、そしてPackard Cobra II Gamma Counter内でカウントした。

機能アッセイ：

ヒトSSTレセプターを発現している細胞を、200,000細胞/ウェルで24-ウェル組織培養マルチディッシュ内に接種し、そして16～20時間増殖させた。培地を除去し、そして1) 1 mM 3-イソブチルー1-メチルキサンチン (IBMX)、2) 10 μ M フォルスコリン又は培地、及び3) 培地、SRIF、SSTアナログ、又は化合物、を補った新たなDMEM培地を添加した。これらのプレートを、37℃で15～30分間インキュベートし、その反応培地を除去し、そしてそれらの細胞を0.1M水酸化ナトリウムで溶解させた。0.1M塩酸で中和した後、アリコートをし、Amersham SPA RIA(RPA 538)を使用してcAMP決定について除去した。

実施例 1

4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボチオ酸(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)アミド



1, 2-ジアミノエタン (43mL) 中の 2, 5-ジブロモピリジン (10.0 g、42.2mmol) とピリジン (4.24 g、53.6mmol) の混合物を

、18時間窒素下で還流させた。この反応混合物を、減圧下で蒸発させ、冷却し、そして得られた残渣を THF (150mL) で処理して、白色沈殿を得た。この沈殿を濾過し、そして追加の THF (100mL) で洗浄した。濾液の蒸発により、茶色の油が得られ、これを真空蒸留して、明黄色の油として 6.48 g (71%) の N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)エタン-1, 2-ジアミンを得た。

沸点 134-142°C (0.6mm)。

^1H NMR (90MHz CDCl_3) δ 1.33 (s, 2H, NH_2), 2.92 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H, NH), 6.31 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, ピリジン H-3), 7.44 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.09 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, ピリジン H-6)。

^{13}C NMR (90MHz CDCl_3) δ 41.22, 44.74, 106.72, 108.67, 139.55, 148.54, 148.70。

DMSO (30mL) 中のナトリウム・ヒドリド (0.584 g、14.6mmol) と N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)エタン-1, 2-ジアミン (3.00 g、13.9mmol) の 60% 鉱物油分散体を、2時間窒素下で撹拌した。懸濁液を 0~5°C に冷却し、そして DMSO (15mL) 中、塩化 3, 4-ジクロロベンジル (2.71 g、13.9mmol) により滴下して、処理した。室温で一夜撹拌した後、この反応混合物を、200mL の水-水混合物中に注いだ。この混合物を酢酸エチル (3×75mL) で抽出し、そして併合された酢酸エチル抽出物を、水 (2×50mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)

、濾過し、そして蒸発させて、油を得た。溶媒系として、 CH_2Cl_2 90 : CH_3OH 5 : Et_3N 5を使用したシリカ・ゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィーにより、黄色油として、3.5 g の N-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンを得た。

^1H NMR (90MHz CDCl_3) δ 1.45 (s, 2H, NH_2), 2.92 (t, 2H, NCH_2), 3.57 (m, 2H, CH_2NH_2), 4.72 (s, 2H, ArCH_2), 6.39 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, ピリジンH-3), 7.32 (m, 4H, ArH), 8.16 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR (90MHz CDCl_3) δ 39.82, 51.47, 51.95, 107.00, 107.27, 126.23, 128.77, 130.62, 131.04, 132.73, 138.85, 139.77, 148.66, 156.62。

THF (30mL) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (2.74 g、13.2mmol) と 2 硫化炭素 (10.1 g、132.6mmol) の混合物を、氷-塩浴内で -10°C に冷却し、そして THF (20mL) 中の N-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミン (5.00 g、13.2mmol) の溶液により滴下して処理した。この反応混合物を、室温まで暖め、そして窒素下で一夜攪拌した。減圧下での上記溶媒の除去により、白色固体を得た。この固体を、ジエチル・エーテル (200mL) と共に粉碎し、そしてジシクロヘキシルチオウレアを濾過により除去した。この濾液を蒸発させ、そしてアセトニトリル (100mL) を、得られた残渣に添加した。残ったジシクロヘキシル・チオウレアを濾過し、そしてこの濾液を真空下で蒸発させて、油を得た。 CH_2Cl_2 50 : ヘキサン 50 : Et_3N 1を使用したシリカ・ゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィーにより、白色固体として、4.31 g の 2-[N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチル・イソチオシアネートを得た。シエチル・エーテル/ヘキサンからの再結晶化により分析サンプルを得た。

mp $83-85^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (90MHz CDCl_3) δ 3.84 (m, 4H), 4.69 (s, 2H, ArCH_2), 6.33 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, ピリジンH-3), 7.40 (m, 4H), 8.20 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR (90MHz CDCl_3) δ 43.34, 49.19, 52.71, 107.70, 108.19,
125.74, 128.34, 130.83, 140.10, 148.71, 155.65。

分析

計算 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{S}$: C, 47.01; H, 3.16; N, 14.62。

実測 : C, 46.93; H, 3.32; N, 14.56。

THF(30mL)中の4-(4(5)-イミダゾールイル)ピペリジン・ジヒドロクロリド(387mg、1.73mmol)とトリエチルアミン(350mg、3.50mmol)の懸濁液を、窒素下室温で2時間攪拌し、そしてTHF(15mL)中2-[N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチル・イソチオシアネート(662mg、1.73mmol)により滴下して処理した。一夜攪拌後、かなりの出発材料が残存した。この反応混合物を、60℃で24時間加熱し、室温まで冷却し、濾過し、そして蒸発させて、油を得た。EtOAc 85 : CH_3OH 15 : 濃 NH_4OH 1の溶媒系を使用したシリカ・ゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィーにより、白色泡として700mgの表題の化合物を得た。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 31.42, 34.78, 46.31, 47.67, 47.89, 51.46,
107.59, 108.40, 113.76, 125.79, 128.28, 130.93, 131.42, 133.
05, 134.67, 137.38, 140.47, 142.09, 147.84, 157.26, 180.99。

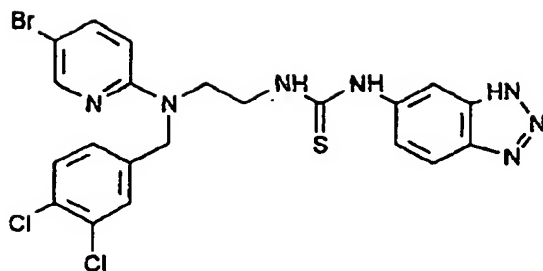
分析

計算 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$: C, 48.61; H, 4.42; N, 14.79。

実測 : C, 49.09; H, 4.76; N, 15.54。

実施例 2

1-(3H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)-エチル)チオウレア



THF(40mL)中の5-アミノベンゾトリアゾール(312mg、2.28mmol)の溶液を窒素下で攪拌し、そしてTHF(25mL)中の2-[N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチル・イソチオシアネート(950mg、2.28mmol)の溶液で処理した。一夜攪拌後、その反応混合物のTLC(シリカ・ゲル、EtOAc 9 : CH₃OH 1 : 濃NH₄OH 0.5)は、出発材料だけが存在したことを示した。この反応混合物を48時間還流させ、室温まで冷却し、そして減圧下蒸発させて、茶色の泡を得た。ヘキサンと共にこの泡を粉碎することにより、固体を得て、これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶化して、1.08gの表題の化合物を得た：

mp 189.5-191.5℃；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.67 (m, 4H), 4.78 (s, 2H, ArCH₂), 6.78-8.06 (m, 11H), 9.86(s, 1H, N=N-NH)；

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 46.84, 50.01, 106.02, 108.08, 115.99, 122.92, 127.04, 128.67, 129.21, 130.56, 131.00, 136.47, 139.94, 147.63, 156.24, 180.72。

分析

計算 C₂₁H₁₉BrCl₂N₇S : C, 45.67; H, 3.47; N, 17.75。

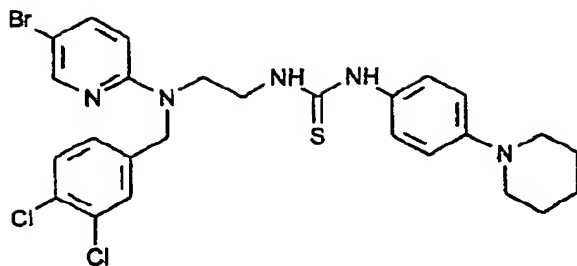
実測 : C, 45.94; H, 3.40; N, 17.87

実施例 3

1-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロ

ロベンジル)アミノ)エチル)-3-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)チ

オウレア



THF(40mL)中のN-(4-アミノフェニル)ピペリジン(388mg、2.16mmol)の溶液を窒素下撹拌し、そしてTHF(15mL)中の2-[N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチル・イソチオシアネート(0.90g、2.16mmol)により滴下して処理した。この反応混合物を、さらに24時間40℃で撹拌した。上記溶媒の蒸発により、暗茶色の油を得た。ヘキサンと共に粉砕することにより固体を得て、これをジエチル・エーテル-ヘキサンから再結晶化して930mgの表題の化合物を得た：

mp 146-147.5℃；

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66 (m, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.80 (br s, 4H), 4.85 (s, 2H, ArCH₂), 6.32 (d, 1H, ピリジンH-3), 7.30 (m, 11H, ArH and NHC=SNH)；

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.16, 25.67, 45.07, 47.07, 49.84, 51.30, 107.59, 116.52, 125.73, 127.36, 128.23, 130.83, 137.60, 140.04, 148.11, 151.36, 156.56, 181.37。

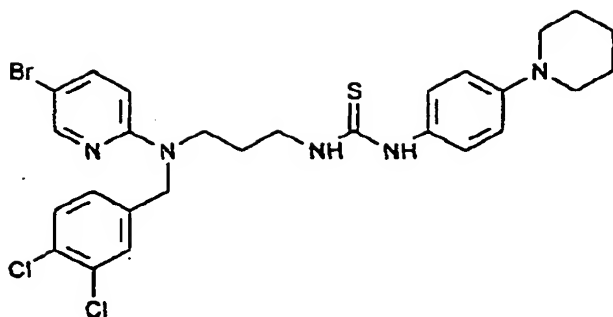
分析

計算 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$: C, 52.62; H, 4.76; N, 11.80。

実測 : C, 52.61; H, 4.69; N, 11.78。

実施例 4

1-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)プロピル)-3-(4-ピリジン-1-イルフェニル)チオウレア



表題の化合物を、2-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチル・イソチオシアネートの代わりに、2-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノピリジル・イソチオシアネートを用いて、実施例3と同様に調製した。

mp 125-127°C ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (m, 8H), 3.22 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.49 (s, 2H, ArCH₂), 6.15 (d, 9Hz, 1H, ピリジンH-3), 6.90-7.56 (m, 11H)。

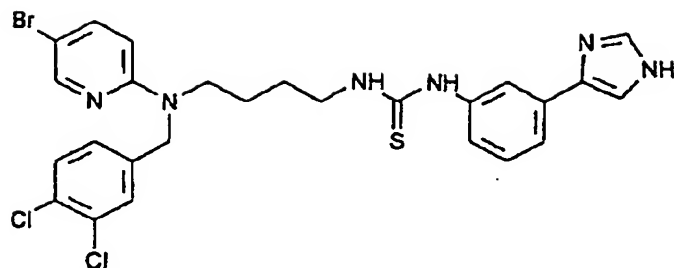
分析

計算 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$: C, 53.39; H, 4.98; N, 11.53。

実測 : C, 53.29; H, 4.99; N, 11.16。

実施例 5

1-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)ブチル)-3-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)チオウレア



表題の化合物を、2-[N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチル・イソチオシアネートの代わりに、2-[N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノブチル・イソチオシアネートを用いてそして4-(アミノフェニル)ピペリジンの代わりに4-(3-アミノフェニル)-1H-イミダゾールを用いて、実施例3と同様に調製した。

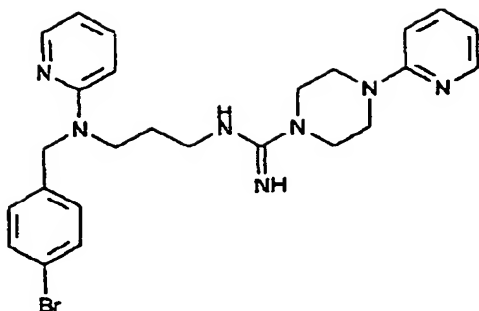
mp 140-160°C ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 4.51 (s, 2H, ArC H2), 6.22 (d, 1H, ピリジンH-3), 7.30 (m, 10H), 8.00 (d, 1H, ピリジンH-6), 8.53 (br s, 1H, イミダゾールN-H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.43, 26.38, 44.85, 48.48, 50.92, 106.67, 107.32, 121.51, 123.41, 126.17, 126.61, 128.61, 130.18, 130.56, 130.88, 132.56, 135.11, 135.97, 137.11, 138.79, 148.43, 156.18, 180.56。

実施例 6

N1-[3-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)アミノ]プロピル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミジン・トリヒドロクロライド



窒素雰囲気下で維持した乾燥ピリジン (75ml) 中のプロパン-1, 3-ジアミン (310ml, 3.63mol) の溶液に、2-ブロモピリジン (70ml, 0.73mol) を添加した。この反応混合物を18時間加熱し、冷却し、そして揮発性成分を真空中で蒸発させた。この残渣に、テトラヒドロフラン (1000ml) を添加し、そして沈殿を濾別し、そしてテトラヒドロフラン (500ml) で洗浄した。この溶媒を真空中で蒸発させ、そして残渣を95~97℃及び 2×10^{-2} mbarで蒸留することにより精製して、83.37 g の N 1 - (ピリジン-2-イル) プロパン-1, 3-ジアミンを得た。

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (bs, 2H, NH_2), 1.74 (p, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.34 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 4.86 (bs, 1H, NH), 6.35 (dt, 1H), 6.51 (ddd, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 8.04 (ddd, 1H)。

乾燥ジメチルスルホキシド (250ml) 中のナトリウム・ヒドリド (5.86 g、鉍物油中60%分散体、0.1415mol) の混合物に、窒素雰囲気下、室温で乾燥ジメチルスルホキシド (50ml) 中の N 1 - (ピリジン-2-イル) プロパン-1, 3-ジアミン (20 g、0.1323mol) の溶液を添加した。この反応混合物を、気体の放散が限度を超えるまで、攪拌した。乾燥ジメチルスルホキシド (100ml) 中の4-ブロモベンジル・ブロミド (36.09 g、0.1415mol) の溶液を室温でゆっくり

と添加した。この反応混合物を、室温で48時間攪拌した。この反応混合物を、氷上 (500ml) 上に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した ($3 \times 250\text{ml}$)。併合有機抽出物を水で洗浄し ($3 \times 150\text{ml}$)、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして真空中で濃縮し

た。残渣(40.56 g)をn-ヘプタン(30ml)で洗浄し、これにより、36.77 gのN-1-(4-ブロモベンジル)-N-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミンを得た。粗生成物(20℃)を、溶離液としてジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン 9:0.5:0.5を使用してシリカ・ゲル(900ml)上のカラム・クロマトグラフィーにより精製して、油として13.75 gのN-1-(4-ブロモベンジル)-N-1-(ピリジン-2-イル)-プロパン-1, 3-ジアミンを得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.64 (s, 2H, NH_2), 1.74 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.60 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.41 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 8.13 (dt, 1H)。

ジクロロメタン(200ml)中の1-(2-ピリジル)ピペラジン(10ml、64.37mmol)の混合物に、N-ベンゾイルジメチルジチオノミドカーボネート(14.64 g、65.01mmol)を添加し、そしてその反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発性成分を真空中で蒸発させて、そしてその残渣をヘプタン/ジエチル・エーテル 9:1の混合物から結晶化した。固体を濾別し、ヘプタン/ジエチル・エーテル 1:1の混合物で洗浄し、真空中で乾燥させて、固体として20.86 gのN-[メチルスルファニル-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチレン]-ベンズアミドを得た。

ピリジン(50ml)中のN-[メチルスルファニル-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチレン]-ベンズアミ

ド(2.9 g、8.52mmol)の混合物に、N-1-(4-ブロモベンジル)-N-1-(ピリジン-2-イル)-プロパン-1, 3-ジアミン(3 g、9.37mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を18時間還流において加熱した。この揮発性成分を真空中で蒸発させ、そしてその残渣をジクロロメタン(100ml)中に溶解させ、そして真空中で蒸発させた。この残渣を、溶離液として、まず、酢酸エチル/トリエチルアミン 95:5の混合物(1 l)を、その後、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン 90:5:5の混合物を使用して、シリカ・ゲル(600ml)上のカラ

ム・クロマトグラフィーにより精製して、泡として、2.95 g の N - [[3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピルアミノ] - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) メチレン] ベンズアミドを得た。

N - [[3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピルアミノ] - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチレン] ベンズアミド (0.5 g , 0.816mmol) を、1.5 N 塩酸 (10ml) に溶解し、そしてスクリュウ・キャップ・アンプル内で21時間100℃で加熱した。冷却した反応混合物を、ジエチル・エーテルで洗浄し (3 × 10ml) 、そして真空中で蒸発させて、残渣を得て、これをエタノール (20ml) 中に溶解して、後者を3回繰り返して真空中で蒸発させて、泡として496mgの粗生成物を得た。この粗生成物 (496mg) を、メタノール (0.51ml) 中30%ナトリウム・メトキシド中に懸濁させ、そして室温で10分間攪拌した。この反応混合物に、ジオキサン (25ml) 中の重炭酸ジ-tert-ブチル (361mg , 1.61mmol) の溶液を添加し、そして得られた混合物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして揮発成分を真空中で蒸発させて、611mgのシロップを得て、これを、

溶離液として酢酸エチル/メタノール 90 : 10の混合物をまず使用してシリカ・ゲル (180ml) 上のカラム・クロマトグラフィーにより精製し、泡として215mgの [[3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピルアミノ] - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチレン] カルバミン酸tert-ブチル・エステルを得た。酢酸エチル (15ml) 中のtert-ブチル・エステル (215mg , 0.353mmol) の混合物に、ジエチル・エーテル (1.8ml , 1.77mmol) 中の1 N 塩酸を添加し、そして反応混合物を室温で61時間攪拌した。この反応混合物を真空中で蒸発させて、そしてメタノール (10ml) 中に溶解された残渣に、ジエチル・エーテル (22ml , 1.77mmol) 中の1 N 塩酸を添加した。得られた混合物を、室温で60時間攪拌した。この反応混合物を真空中に蒸発させ、そしてその残渣をエタノール (15ml) 中に溶解され、そして真空中で蒸発させて、泡として194mgの表題の化合物を得た。

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{H} 2.12 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.84 (m, 6H), 3.93 (m, 4H), 4.96 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.05 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.00-8.12 (m, 4H)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 97/00488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC6: C07D 401/14, C07D 401/12, C07D 213/24, A61K 31/44 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chem. Ber., Volume 119, 1986, Anton Woderer et al, "SN2- und SET-Reaktionen von N-Acylaziridinen mit Diphenylmethanid und Naphthalinhydrid(Anion von Dihydronaphthalin)", page 2050 - page 2054, see compound 11 --	1,3-8,11-12
A	DE 3631334 A1 (HELMANN PHARMA GMBH & CO.), 17 March 1988 (17.03.88) --	1-18,22-24
A	WD 8707891 A1 (CEDONA PHARMACEUTICALS B.V.), 30 December 1987 (30.12.87) --	1-18,22-24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "<" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 February 1998		19 -02- 1998
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Göran Karlsson Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 97/00488

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0448765 A1 (HEUMANN PHARMA GMBH & CO.), 2 October 1991 (02.10.91) —	1-18,22-24
A	US 5021431 A (ARMIN BUSCHAUER ET AL), 4 June 1991 (04.06.91) —	1-18,22-24
A	EP 0304330 A1 (SHIONOGI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 22 February 1989 (22.02.89) — -----	1-18,22-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 97/00488

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
A method for treatment of the human or animal body by therapy,
see rule 39.1.
2. ☒ Claims Nos.: 25
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 25 is obscure and does not clearly define the matter for which protection is sought, see Article 6.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/DK 97/00488

03/02/98

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3631334 A1	17/03/88	AU 606882 B	21/02/91
		AU 7767287 A	17/03/88
		CA 1249829 A	07/02/89
		DE 3775319 A	30/01/92
		DK 165982 B,C	22/02/93
		DK 472887 A	16/03/88
		EP 0262448 A,B	06/04/88
		SE 0262448 T3	
		HU 212302 B	28/05/96
		IE 59278 B	09/02/94
		JP 63083072 A	13/04/88
		KR 9510326 B	14/09/95
		US 4912119 A	27/03/90
		ZA 8706163 A	23/02/88
WO 8707891 A1	30/12/87	AU 604727 B	03/01/91
		AU 7589387 A	12/01/88
		CA 1296716 A	03/03/92
		DE 3772202 A	19/09/91
		DK 81288 A	17/02/88
		EP 0302896 A,B	15/02/89
		SE 0302896 T3	
		NL 8601585 A	18/01/88
		SU 1802811 A	15/03/93
		US 5010095 A	23/04/91
EP 0448765 A1	02/10/91	SE 0448765 T3	
		AT 109979 T	15/09/94
		AU 637882 B	10/06/93
		CA 2037433 A	01/10/91
		DE 59006842 D	00/00/00
		IE 65252 B	18/10/95
		IL 97424 A	26/05/95
		JP 7089939 A	04/04/95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

03/02/98

International application No.

PCT/DK 97/00488

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5021431 A	04/06/91	AU 589586 B	19/10/89
		CA 1266657 A	13/03/90
		DE 3512084 A	09/10/86
		DK 165367 B,C	16/11/92
		DK 538885 A	03/10/86
		EP 0199845 A,B	05/11/86
		SE 0199845 T3	
		IE 58777 B	17/11/93
		JP 61236771 A	22/10/86
		KR 9311491 B	08/12/93
		KR 9311526 B	10/12/93
		DE 3528214 A	12/02/87
		DE 3528215 A	12/02/87
EP 0304330 A1	22/02/89	AU 612170 B	04/07/91
		CA 1305148 A	14/07/92
		DE 3888756 D,T	14/07/94
		DK 464288 A	20/02/89
		ES 2061663 T	16/12/94
		JP 1131155 A	24/05/89
		JP 1982646 C	25/10/95
		JP 7005546 B	25/01/95
		US 4977167 A	11/12/90
		US 5120733 A	09/06/92
		US 5202345 A	13/04/93

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード [*] (参考)
A 6 1 P	3/04	A 6 1 P	3/04
	3/10		3/10
	9/00		9/00
	11/00		11/00
	25/00		25/00
	27/02		27/02
	43/00		43/00
C 0 7 D	401/12	C 0 7 D	401/12
	401/14		401/14
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW		
(72) 発明者	スティドゥセン, カールステン エンガー ルト デンマーク国, デーコー—2860 セボル ウ, クリストフ ボークス アレ		
(72) 発明者	クライダー, アルバート マイケル アメリカ合衆国, ルイジアナ 71203, モ ンロー, レイクウッド ドライブ 307		